



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

20 octobre 2010

NISIS 40 mg, comprimé pelliculé

B/30, code CIP 379 056-3

B/56, code CIP 379 058-6

B/90, code CIP 379 060-0

NISIS 80 mg, comprimé pelliculé

B/30, code CIP 379 064-6

B/90, code CIP 379 067-5

B/56, code CIP 379 065-2

NISIS 160 mg, comprimé pelliculé

B/30, code CIP 379 070-6

B/90, code CIP 379 073-5

B/56, code CIP 379 071-2

Laboratoires IPSEN PHARMA

valsartan

Code ATC : C09CA03

Liste I

Dates des AMM initiales (nationale) :

NISIS 40, 80 et 160 mg : 31 mai 2001

Date des extensions d'indication : 5 juin 2009

Motif de la demande : Inscription Sécurité Sociale et Collectivités dans l'extension d'indication: « Traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque (IC) symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche (DSVG) asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours) ».

Direction de l'Évaluation Médicale, Économique et de Santé Publique

1. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

1.1. Principe actif

Valsartan

1.2. Indications

« Hypertension :

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle.

Post-infarctus du myocarde récent

- Ancienne indication : Post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours), **en cas d'intolérance aux inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC)** chez des patients cliniquement stables présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique et/ou des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche.

- Nouvelle indication : **Traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque (IC) symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche (DSVG) asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours).**

Insuffisance cardiaque :

Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique lorsque les inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) ne peuvent pas être utilisés ou en association aux IEC lorsque les bêtabloquants ne peuvent pas être utilisés. »

1.3. Posologie

« Post-infarctus du myocarde récent : Chez les patients cliniquement stables, le traitement peut être débuté dès la douzième heure après un infarctus du myocarde. La posologie initiale est de 20 mg deux fois par jour. Le traitement par valsartan sera ensuite augmenté à 40 mg, 80 mg puis 160 mg deux fois par jour au cours des semaines suivantes. La dose initiale est fournie par le comprimé sécable à 40 mg.

La dose maximale cible est de 160 mg deux fois par jour. En règle générale, il est recommandé que les patients atteignent une dose de 80 mg deux fois par jour dans les deux semaines qui suivent le début du traitement, et que la dose maximale cible de 160 mg deux fois par jour, soit atteinte dans un délai de trois mois, en fonction de la tolérance du patient. En cas de survenue d'un épisode d'hypotension artérielle symptomatique ou de dysfonctionnement rénal, une diminution de la posologie sera envisagée.

Le valsartan peut être utilisé avec d'autres traitements du post-infarctus du myocarde, par exemple les agents thrombolytiques, l'acide acétylsalicylique, les bêtabloquants, les statines et les diurétiques. L'association avec les IEC n'est pas recommandée.

L'évaluation des patients après un infarctus du myocarde doit toujours comporter une exploration de leur fonction rénale.

Mode d'administration : NISIS peut être pris en dehors des repas et doit être administré avec de l'eau.

Informations supplémentaires concernant les populations particulières :

Sujets âgés : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé.

Insuffisance rénale : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients dont la clairance de la créatinine est > 10 ml/min.

Insuffisance hépatique : La posologie ne doit pas dépasser 80 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée sans cholestase. NISIS est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère et les patients atteints de cholestase.

Patients pédiatriques : NISIS n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 18 ans compte tenu de l'absence de données concernant la sécurité et l'efficacité. »

2. MEDICAMENTS COMPARABLES

2.1. Classement ATC (2009)

C : Système cardio-vasculaire
C09 : Modificateurs du système rénine angiotensine
C09C : Antagoniste de l'angiotensine II
C09CA : Antagoniste de l'angiotensine II non associé
C09CA03 : Valsartan

2.2. Médicaments de même classe pharmaco-thérapeutique :

Il n'existe pas d'autre antagoniste de l'angiotensine II non associé indiqué chez les patients en post-IDM récent.

2.3. Médicaments à même visée thérapeutique

Ce sont tous les autres médicaments indiqués dans la prévention cardiovasculaire des patients après infarctus du myocarde récent.

3. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

3.1. Efficacité

Le dossier repose sur l'étude VALIANT¹ (Valsartan in Acute Myocardial Infarction) qui a déjà été déposée et examinée par la commission de la Transparence en mars 2006.

▪ Rappel de la méthodologie et des résultats de l'étude VALIANT :

Objectif : évaluer l'efficacité et la tolérance du valsartan (n= 4 909) par rapport à une association valsartan - captopril (n= 4 885) et au captopril seul (n= 4 909), chez des patients avec insuffisance cardiaque et/ou dysfonction systolique ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde récent.

Méthode : Etude comparative, contrôlée, randomisée, en double aveugle réalisée chez 14 703 patients suivis en moyenne pendant 24 mois.

La première analyse a consisté en une analyse de la supériorité du valsartan ou de l'association valsartan + captopril par rapport au captopril. Une analyse de non infériorité entre valsartan et captopril était prévue au protocole en cas de non supériorité du valsartan sur le captopril. La non-infériorité était démontrée si la borne supérieure de l'intervalle de confiance de la différence était inférieure à une limite fixée à 1,13 pour le hazard ratio.

Critères d'inclusion : patients avec infarctus du myocarde récent (0,5 à 10 jours avant l'inclusion), cliniquement stables et présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection \leq 40% à la ventriculographie isotopique ou \leq 35 % à l'échocardiographie ou à l'angiographie ventriculaire de contraste) et/ou des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche.

Critères de non inclusion : pression artérielle systolique inférieure à 100 mm Hg et créatininémie supérieure à 221 μ mol/l. A noter que l'intolérance aux IEC était un critère de non inclusion dans cette étude.

Traitement : Les patients ont été randomisés en trois groupes :

- valsartan (dose initiale de 20 mg X 2/j jusqu'à la dose maximale de 160 mg X 2/j), n=4 909
- captopril (dose initiale de 6,25 mg X 3/j jusqu'à la dose maximale tolérée de 50 mg X 3/j), n=4 909
- association de valsartan / captopril, n= 4 885. Dans ce dernier groupe, la dose du valsartan a été titrée de 20 mg X 2/j jusqu'à 80 mg X2/j ; la dose de captopril était la même que dans le groupe en monothérapie

Critère de jugement principal : mortalité toutes causes.

Deux comparaisons ont été prévues pour le critère principal : comparaison entre valsartan et captopril d'une part et comparaison entre l'association valsartan / captopril et captopril d'autre part.

RESULTATS : cf. tableau 1

L'analyse principale a été faite en ITT. Une analyse PP a été réalisée pour la non-infériorité.

A l'inclusion, les caractéristiques des patients étaient comparables. Les patients appartenaient majoritairement aux classes I et II de la classification NYHA.

Parmi les patients qui prenaient toujours le traitement après 1 an, les doses journalières moyennes étaient de 247 mg dans le groupe valsartan, de 116 et 107 mg dans le groupe valsartan - captopril et de 117 mg dans le groupe captopril.

1 Pfeffer et al. « Valsartan, captopril, or both in myocardial infarction complicated by heart failure, left ventricular dysfunction, or both » N Engl J Med 2003;349:1893-906.

Les traitements concomitants ont été : AAS (85 % à un an), bêtabloquant (71 % à un an), IEC (40 % à l'inclusion, 7,3 % à un an), autre antiagrégant plaquettaire et anticoagulants oraux et statines. La population étudiée était composée de 69 % d'hommes, de 94 % de caucasiens et de 53 % de patients âgés de 65 ans et plus.

Tableau 1 : Nombre et pourcentage de décès toutes causes observés après 24 mois

	Valsartan (n=4909)	Valsartan + captopril (n=4885)	Captopril (n=4909)
Analyse intention de traiter			
- Nombre d'événements (%)	979 (19,9%)	941 (19,3%)	958 (19,5%)
- Réduction du risque relatif versus captopril [IC 95%]	HR 1 IC 95% [0,90 ; 1,11]	HR 0,98 IC 95% [0,89 ; 1,09]	
- p	NS	NS	
Analyse per-protocole			
- Nombre d'événements (%)	786 (16,5)	757 (15,9)	779 (16,3)
- Réduction du risque relatif versus captopril [IC 95%]	HR 0,98 [0,87 ; 1,10]	HR 0,99 [0,88 ; 1,12]	
- p	NS	NS	

Après 2 ans de traitement, des décès toutes causes ont été observés chez 979/4909 (19,9%) des patients traités par valsartan versus 958/4909 (19,5%) des patients traités par captopril, HR 1, IC 95% [0,90 – 1,11], NS (analyse en intention de traiter). Ce résultat n'a pas permis de conclure à la supériorité du valsartan ou de l'association valsartan + captopril par rapport au captopril.

Dans l'analyse en per-protocole 786 décès (16,5%) toutes causes ont été observés dans le groupe valsartan versus 779 (16,3%) dans le groupe captopril, HR 0,98, IC 95% [0,87 ; 1,10], NS. La borne supérieure de l'intervalle de confiance était inférieure à la limite fixée 1,13, la non-infériorité des traitements a donc été démontrée.

3.2. Effets indésirables

Dans l'étude VALIANT, le pourcentage d'arrêts définitifs du traitement en raison d'événements indésirables a été de 5,8% dans le groupe valsartan et de 7,7% dans le groupe captopril, les principales causes étant une hypotension (1,4% vs 0,8%) et une altération de la fonction rénale (1,1% vs 0,8%).

Une diminution des posologies pour effets indésirables a été notée chez 29,4% des patients du groupe valsartan et chez 28,4% des patients du groupe captopril, les principales causes étant une toux (0,6% vs 2,5%), une hypotension symptomatique (15,1% vs 11,9%), une hyperkaliémie (1,3% vs 0,9%), une altération de la fonction rénale (4,9% vs 3%, dont augmentation de la créatinine chez 3% vs 1,9% des patients) et une toux (1,7% vs 5%).

Les événements indésirables graves non fatals, rapportés avec une incidence $\geq 0,1\%$ et observés plus fréquemment sous valsartan que sous captopril ont été une hypotension artérielle (29/4 885 patients (0,6%) vs 23/4 879 patients (0,5%)) et une insuffisance rénale aiguë (14/4 885 (0,3%) vs 6/4 879 patients (0,1%)).

Résultats biologiques : un doublement de la créatinine a été plus fréquemment observé chez les patients sous valsartan (4,2%) que chez ceux sous captopril (3,4%).

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients avec insuffisance cardiaque et/ou dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde récent ont été : sensations vertigineuses, hypotension, hypotension orthostatique, atteinte rénale.

3.3. Conclusion

L'efficacité et la tolérance du valsartan ont été évaluées chez 14 703 patients avec insuffisance cardiaque et/ou dysfonction systolique ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde récent dans une étude (VALIANT) comparative valsartan (dose initiale 40 mg/j ; dose maximale 320 mg/j) versus captopril (dose initiale 18,75 mg/j ; dose maximale 150 mg/j) versus association de valsartan (dose initiale 40 mg/j ; dose maximale 160 mg/j)/captopril dose initiale 18,75 mg/j ; dose maximale 150 mg/j) randomisée, en double aveugle.

Après un suivi moyen de 2 ans, des décès toutes causes ont été observés chez 979/4909 (19,9%) des patients traités par valsartan seul versus 958/4909 (19,5%) des patients traités par captopril seul, HR 1, IC 95% [0,90 – 1,11], NS. Ce résultat n'a pas permis de conclure à la supériorité du valsartan seul ou associé au captopril par rapport au captopril seul.

Dans l'analyse en per-protocole 786 décès (16,5%) toutes causes ont été observés dans le groupe valsartan versus 779 (16,3%) dans le groupe captopril, HR 0,98, IC 95% [0,87 ; 1,10], NS. La borne supérieure de l'intervalle de confiance est inférieure à la limite fixée 1,13 ; la non-infériorité des traitements a été démontrée.

Dans cette étude, les événements indésirables graves plus fréquents observés avec valsartan qu'avec captopril ont été l'hypotension artérielle (0,6% vs 0,5%), l'insuffisance rénale aiguë (0,3% vs 0,1%) et le doublement de la créatinine (4,2% vs 3,4%).

La non-infériorité du valsartan par rapport au captopril a été démontrée dans l'étude VALIANT. Dans le contexte d'une étude de mortalité, la perte de chance inhérente à l'hypothèse de non-infériorité doit être compensée par des avantages majeurs en termes de tolérance. Or, ces avantages n'ont pas été retrouvés puisque les effets indésirables majeurs (insuffisance rénale, hypotension) ont été plus fréquents avec le valsartan qu'avec le captopril.

Selon le RCP, les effets indésirables les plus fréquemment observés chez les patients avec insuffisance cardiaque et/ou dysfonction ventriculaire gauche après un infarctus du myocarde récent ont été : sensations vertigineuses, hypotension, hypotension orthostatique, atteinte et insuffisance rénale.

4. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

4.1. Service médical rendu

Le post-infarctus du myocarde récent chez des patients avec dysfonction systolique ventriculaire gauche est une situation grave pouvant mettre en jeu le pronostic vital.

Le valsartan est un traitement de première intention.

Chez les patients en post-infarctus récent, le valsartan s'inscrit dans une prise en charge globale associant d'autres classes thérapeutiques.

Intérêt de santé publique :

Le post-infarctus du myocarde accompagné d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche est une situation pathologique fréquente et grave. Dans le cadre de cette extension d'indication, la population susceptible de bénéficier de ce traitement représente un fardeau de santé publique modéré.

L'amélioration de la prise en charge de l'insuffisance cardiaque constitue encore un besoin de santé publique s'inscrivant dans le cadre d'une priorité établie (Loi de Santé Publique 2004 *).

Au vu des données disponibles, il n'est pas attendu d'impact sur la morbi-mortalité pour le valsartan.

De plus, la transposabilité de ces résultats à la pratique clinique n'est pas assurée, en particulier en ce qui concerne le risque d'hyperkaliémie.

En conséquence, il n'est pas attendu d'intérêt de santé publique pour les spécialités NISIS dans cette indication.

* Loi de Santé Publique 2004 : Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de Santé Publique : objectif sur l'insuffisance cardiaque n°73 [rapport_DREES_indicateurs - juillet 2005]

Le rapport efficacité /effets indésirables de ces spécialités est important.

Le service médical rendu par NISIS dans cette extension d'indication est important.

4.2. Amélioration du service médical rendu

NISIS n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque (IC) symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche (DSVG) asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours).

4.3. Place dans la stratégie thérapeutique²³

La survenue d'une dysfonction systolique ventriculaire gauche dans les suites d'un infarctus du myocarde récent aggrave le pronostic. Sa prise en charge a pour objectif de réduire la morbimortalité cardiovasculaire.

Certains IEC, certains bêtabloquants et l'éplérenone ont fait la preuve de leur efficacité dans ces situations. La spironolactone a fait la preuve de son efficacité chez les patients en insuffisance cardiaque chronique, toutes étiologies confondues (étude RALES)).

Les résultats de l'étude VALIANT montrent que le valsartan peut être utilisé après un infarctus du myocarde récent, chez des patients cliniquement stables ayant une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique et/ou des signes cliniques ou radiologiques d'insuffisance ventriculaire gauche.

2 ESC Guidelines "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation" European Heart Journal 2008;29:2909-45.

3 ACC/AHA 2007 "Guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-Elevation myocardial infarction, 2007"

Le valsartan doit être débuté entre 12 heures et 10 jours après l'infarctus du myocarde chez des patients cliniquement stables ayant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique en l'absence de dysfonction rénale ou de kaliémie > 5,0 mmol/L. Le valsartan étant susceptible de provoquer une hyperkaliémie, son association à d'autres traitements hyperkaliémiants ne sera envisagée qu'après (ré)évaluation du rapport bénéfice/risque. Ce risque, d'hyperkaliémie potentiellement mortel, est majoré chez les sujets âgés, les insuffisants rénaux et les diabétiques.

4.4. Population cible

Dans cette extension d'indication, la population cible du valsartan est représentée par les patients ayant eu un infarctus du myocarde récent et présentant une dysfonction systolique ventriculaire gauche.

Elle peut être estimée à partir des données suivantes :

- D'après les données du registre FAST-MI⁴ (Registre Français des syndromes coronaires aigus avec ou sans sus-décalage du segment ST / 2007) extrapolées à la France, on estime à environ 62 000 le nombre de patients avec un diagnostic d'IDM admis chaque année en unités de soins intensifs en cardiologie (32 000 patients avec un diagnostic d'IDM ST+ et 30 000 avec un diagnostic IDM ST-). La mortalité hospitalière était de 5,8 % pour les IDM ST+ et de 4,9 % pour les IDM ST- ce qui correspondrait environ 3 300 patients par an.
- La prévalence de l'insuffisance cardiaque gauche et/ou de la dysfonction ventriculaire gauche (FEVG ≤ 40%) à la phase aigue de l'IDM est estimée entre 13 et 40 %^{5,6,7,8,9,10} soit entre 4 000 et 13 000 patients par an.

La population cible de valsartan dans le traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche asymptomatique en post-infarctus du myocarde récent peut être estimée entre 4 000 à 13 000 patients nouvellement mis sous traitement chaque année.

4.5. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable à l'inscription sur les listes des spécialités remboursables aux assurés sociaux et des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics dans l'extension d'indication « Traitement des patients cliniquement stables présentant une insuffisance cardiaque (IC) symptomatique ou une dysfonction systolique ventriculaire gauche (DSVG) asymptomatique post-infarctus du myocarde récent (entre 12 heures et 10 jours) » et à la posologie de l'AMM.

Conditionnements : adaptés aux conditions de prescription

Taux de remboursement : 65%

⁴ Cambou JP, Simon T, Mulak G, Bataille V, Danchin N. The French registry of Acute ST elevation or non-ST-elevation Myocardial Infarction (FAST-MI): study design and baseline characteristics. Arch Mal Coeur Vaiss. 2007;100:524-534.

⁵ Steg PG, Dabbous OH, Feldman LJ, Cohen-Solal A, Aumont MC, Lopez-Sendon J et al. Determinants and prognostic impact of heart failure complicating acute coronary syndromes: observations from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). Circulation 2004 ; 109(4) : 494-499

⁶ Cleland JG, Torabi A, Khan NK. Epidemiology and management of heart failure and left ventricular systolic dysfunction in the aftermath of a myocardial infarction. Heart 2005; 91 Suppl 2:ii7-13

⁷ De Gevigney G, Ecochard R, Rabilloud M, Colin C, Gaillard S, Cheneau E et al. [Worsening of heart failure during hospital course in myocardial infarction is a factor of poor prognosis. Apropos of a prospective cohort study of 2,507 patients hospitalized with myocardial infarction: the PRIMA study]. Ann Cardiol Angeiol (Paris) 2002; 51(1) : 25-32

⁸ Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, Aylward PE, Diaz R, O'Connor CM et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. Eur Heart J 2004; 25(21) : 1911-1919

⁹ Hellermann JP, Goraya TY, Jacobsen SJ, Weston SA, Reeder GS, Gersh BJ et al. Incidence of heart failure after myocardial infarction: is it changing over time? Am J Epidemiol 2003; 157(12) : 1101-1107

¹⁰ Vaur L, Danchin N, Genes N, Dubroca I, Etienne S, Ferrieres J et al. Epidemiology of myocardial infarction in France: therapeutic and prognostic implications of heart failure during the acute phase. Am Heart J 1999; 137(1) : 49-58